

Travail de l'Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Bâle  
(Prof. A. Werthemann)  
exécuté sous la conduite du Prof. Scheidegger

CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DE L'ANATOMOPATHOLOGIE ET  
DE L'HISTOPATHOLOGIE  
DE LA SCLERODERMIE PROGRESSIVE GENERALISEE

THESE

présentée à la faculté de médecine  
de l'Université de Bâle  
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

Henri Jeanneret

du Locle

ARNAUD DRUCK BERNE 1955



Travail de l'Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Bâle  
(Prof. A. Werthemann)  
exécuté sous la conduite du Prof. Scheidegger

CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DE L'ANATOMOPATHOLOGIE ET  
DE L'HISTOPATHOLOGIE  
DE LA SCLERODERMIE PROGRESSIVE GENERALISEE

THESE

présentée à la faculté de médecine  
de l'Université de Bâle  
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

Henri Jeanneret

du Locle

ARNAUD DRUCK BERNE 1955

Thèse acceptée par la Faculté de Médecine de l'Université de Bâle sur préavis  
de Monsieur le Professeur S. Scheidegger.

Date de la promotion: 23 décembre 1954.



En clinique, on désigne sous le nom de sclérodermie progressive généralisée une maladie assez bien individualisée et caractérisée par un cortège de symptômes plus ou moins constants. L'étiologie et la pathogénie de cette affection sont encore inconnues. De nombreux travaux ont déjà été publiés sur des cas autopsiés, s'attachant à décrire et à interpréter tant les modifications cutanées que les atteintes des viscères (EHRMANN et BRUENAUER <sup>1</sup>), BEVANS <sup>2</sup>), WEISS et col <sup>3</sup>), MASUGI et YÄ SHU <sup>4</sup>), etc.). Du point de vue purement anatomo-pathologique cette affection reste mal définie et pour le moins assez pauvre en modifications caractéristiques. Les symptômes cutanés sont les plus frappants et ont fait ranger la maladie parmi les affections dermatologiques. Ces symptômes sont souvent précédés de troubles peu caractéristiques infectieux, endocriniens, vasomoteurs (syndrome de Raynaud) auxquels on a souvent voulu attribuer une importance pathogénique.

La sclérodermie est une maladie le plus souvent chronique et se développant de préférence chez les femmes. On distingue schématiquement trois stades évolutifs: l'oedème, l'induration et l'atrophie qui se succèdent en apparaissant en général d'abord aux mains et aux pieds, ainsi qu'à la face pour s'étendre ensuite vers le tronc. Ils s'accompagnent parfois d'une assez forte pigmentation de la peau avec des plages achromiques et souvent aussi des téléangiectasies. La sclérose cutanée peut gêner les mouvements des doigts, et figer les traits du visage auxquels l'atrophie des lèvres et des paupières donne l'aspect caractéristique du "masque sclérodermique". La sensibilité cutanée est intacte, le système pileux est peu développé. Depuis longtemps on sait que les malades atteints de sclérodermie souffrent souvent de troubles internes: dysphagie, troubles gastro-intestinaux, cardiaques, pulmonaires, neurovégétatifs, endocriniens, etc. Les hypothèses les plus variées ont été émises pour tenter d'éclaircir un peu la pathogénèse de la sclérodermie. On a voulu y voir une maladie d'origine nerveuse, vasculaire, infectieuse (WUETHERLE CASPE <sup>5</sup>), endocrinienne, etc. Il semble aujourd'hui certain que ce que l'on a cru être la cause de la maladie n'en est qu'un effet et que les troubles internes observés ne sont que l'expression d'une atteinte plus ou moins généralisée du système conjonctif, se manifestant avant tout dans le derme par une sclérose. GOETZ <sup>6</sup>) propose de désigner cette affection sous le nom de "sclérose progressive systématique". Elle a en commun avec d'autres affections d'étiologie peu claire (érythématodes disséminé aigu, dermatomyosite, périartérite noueuse) d'être localisée au tissu conjonctif, ce qui a fait classer ces affections sous le nom de "maladies du collagène". KLEMPERER <sup>7</sup>) qui a créé le terme n'y voulait voir qu'une similitude de localisation et aussi jusqu'à un certain point d'aspect des lésions anatomiques. D'autres auteurs ont voulu faire rentrer l'ensemble de ces maladies dans le cadre des

manifestations allergiques, dont le signe caractéristique serait la dégénérescence fibrinoïde du conjonctif. Selon KLEMPERER ceci n'est pas soutenable et tend à trop simplifier la question. L'une des interprétations les plus ingénieuses et aussi les plus souples consiste aujourd'hui à ranger les maladies du collagène dans le cadre des syndromes d'adaptation et de les expliquer selon les hypothèses de SELYE (stress).

Ce travail se propose de décrire anatomo-pathologiquement deux cas de sclérodermie progressive généralisée qui ont pu être autopsiés et dont on a contrôlé histologiquement plusieurs organes.

## CAS N° 1

Madame B., 59 ans, a été hospitalisée en 1949 au Bürgerspital de Bâle, dans le second service de médecine interne (Prof. H. Ludwig).

Résumé de l'histoire de malade (N° 231/1949).

La malade entre à l'hôpital huit jours avant son décès. Elle présente une sclérodermie généralisée et une forte insuffisance cardiaque. Les antécédants familiaux sont sans importance. Les antécédants personnels: il y a 34 ans, double pleurésie avec empyème à gauche; il y a 31 ans, grippe.

La maladie actuelle débute 4 ans avant le décès par des douleurs rhumatismales aux mains avec enflure douloureuse des articulations et apparition "d'engelures". Plusieurs cures de bains auraient eu un effet favorable. Il y a trois ans, la malade fait une nouvelle pleurésie. Depuis lors elle tousse. Les crachats examinés plusieurs fois n'auraient jamais contenu de BK. Dans les derniers mois de sa vie, la malade se plaint de douleurs précordiales et remarque seulement alors des taches blanches sur sa peau. L'état général est très diminué. Deux mois avant le décès apparaît une enflure généralisée de la peau. La malade ne consulte son médecin qu'un mois plus tard et est envoyée à l'hôpital dans un état de décompensation cardiaque grave. L'examen d'entrée montre une patiente gravement malade en mauvais état de nutrition. La peau du cou, du visage et des extrémités est épaissie comme du cuir. L'abdomen et les extrémités sont fortement pigmentés. La langue est un peu enflée, les gencives fortement enflammées avec pyorrhée alvéolaire. A part cela, les signes d'insuffisance cardiaque sont les plus importants: coeur très agrandi sans symptôme de lésion valvulaire, forte stase des veines du cou, gros oedème cardiaque avec anasarque. Le pouls est de 100/min. L'électrocardiogramme parle pour une atteinte du myocarde. A la radio des poumons, on voit une image de stase, on soupçonne une péri-cardite. Le status nerveux est normal. Les examens courants de laboratoire sont normaux. Le traitement cardiaque institué ne permet plus de compenser l'insuffisance cardiaque et la malade meurt huit jours après son admission en clinique.

Diagnostic clinique: sclérodermie, insuffisance cardiaque droite, exsudat pleural, ascite, anasarque.

#### Résumé du rapport d'autopsie: (S.N. 1040/49)

La peau dans son ensemble apparaît atrophique, lisse et par place légèrement desquamante. Elle présente une nette pigmentation brune avec des taches achromatiques sur le front, sur la poitrine, sur les avant-bras et à la vulve. Les extrémités sont oedématisées, les mains et les pieds cyanosés. La musculature est atrophique et par place infiltrée de tissu graisseux. Le foie est gros dépassant de deux travers de doigts le rebord costal dans la ligne médioclaviculaire. L'abdomen contient un litre de liquide séreux. Les plèvres sont oblitérées, les feuillet du péricarde adhèrent l'un à l'autre mais se laissent encore facilement décoller. L'épicarde présente par place une forte injection vasculaire. Coeur: dilaté et mou avec légère hypertrophie des parois ventriculaires. L'appareil valvulaire n'est pas modifié, les coronaires par place sclérosées mais sans sténoses. Le myocarde est fragmenté et présente une légère dégénérescence brune. Poumons: leur surface est de couleur cuivrée, leur consistance dure. La surface de coupe est parsemée de petits foyers gris-rouges confluants. La muqueuse des bronches et de la trachée est hyperémiée avec de petites hémorragies. Les ganglions hilaires et paratrachéaux sont gonflés et anthracotiques. Les plèvres par place épaissies, fibreuses. Foie: est gros, engorgé de sang et recouvert d'une capsule épaissie. Le parenchyme, jaunâtre au centre de l'organe devient rouge brun en périphérie où les lobules sont particulièrement gros. Rate: de grandeur moyenne, présentant un parenchyme rouge livide. Les follicules sont gros, les trabécules épaissies. Reins: de grandeur moyenne, de surface lisse. Le parenchyme est gris-rouge, la limite cortico-médullaire peu nette. Les gros vaisseaux ne sont pas sclérosés, les uretères, les bassinets, la vessie sont sans particularités. La muqueuse du vagin est épaisse. L'utérus fibreux, la muqueuse gastro-intestinale ne présente pas de sclérose. La moelle osseuse du fémur est hypertrophiée et rouge. Le cerveau ne montre qu'un peu d'oedème. Les glandes endocrines ne présentent macroscopiquement aucune sclérose notable si ce n'est un épaississement de la capsule de la thyroïde et une fibrose des ovaires.

#### Examen histologique

Peau: les modifications sont sensiblement les mêmes pour la peau du cou, de l'abdomen et du dos du pieds. L'épiderme est aminci. La couche basale assez fortement pigmentée. Le corps muqueux de Malpighi est par place réduit à quelques assises cellulaires, la granuleuse et la cornée également minces, sauf en quelques endroits où la couche cornée est encore bien développée. La ligne papillaire est très peu sinueuse, par place complètement aplatie. Le derme est le siège des modifications les plus nettes. Le chorion est formé de fibres collagènes épaissies, par place d'aspect fibrinoïde, entre lesquelles on ne trouve que

de rares fibroblastes et quelques capillaires étroits et tapissés de grosses cellules endothéliales. Les vaisseaux situés à la limite entre chorion et subcutis sont parfois entourés de lymphocytes. La paroi des vaisseaux n'est que légèrement sclérosée et il n'y a pas de nette prolifération de l'intima. Dans une seule de nos préparations on note une image qui pourrait faire penser à une infiltration fibrinoïde de la paroi vasculaire. Le conjonctif de la subcutis est très dense, on y trouve rarement des signes d'oedème. Le tissu est pauvre en éléments cellulaires et presque uniquement constitué de gros faisceaux de fibres collagènes qui se colorent intensément à l'éosine. Le tissu adipeux sous-cutané est parcouru de grosses travées fibreuses où l'on retrouve les mêmes modifications du conjonctif. Dans l'épaisseur du derme se trouvent quelques glandes sudoripares aplaties et entourées de quelques cellules rondes. Les follicules pileux sont très rares. Les fibres élastiques du chorion sont minces, peu nombreuses. Dans la subcutis elles semblent épaissies, augmentées en nombre, et souvent fragmentées.

Muscles: histologiquement on trouve quelques rares dégénérescences vasculaires des fibres striées. Les striations sont par place peu nettes. Il n'y a pas de signe de myosite, par contre une nette infiltration adipeuse et des exsudations assez étendues. On rencontre ici et là des faisceaux de fibres atrophiées prises dans un tissu conjonctif à grosses fibres collagènes.

Trachée: la sous-muqueuse est formée d'un tissu dense à grosses fibres collagènes épaissies, modifications comparables à celles rencontrées dans le derme. Les couches superficielles sont nécrosées, recouvertes de fibrine, les couches profondes assez fortement infiltrées de cellules rondes et polynucléaires. Parfois les infiltrats sont localisés autour des glandes. Le recouvrement épithélial est presque complètement détruit.

Coeur: on constate surtout une forte dégénérescence brune avec une dissociation segmentaire des fibres du myocarde, qui présente une légère dégénérescence graisseuse. Il y a également une forte infiltration adipeuse du myocarde. Les capillaires sont bourrés d'hématies. On trouve quelques foyers fibreux à grosses fibres collagènes. Ils sont en général centrés par un vaisseau légèrement sclérosé, avec prolifération de l'intima. Il y a ici et là de petits infiltrats de cellules rondes et polynucléaires. Rarement on note la présence de petites formations rappelant un tissu de granulation avec forte vascularisation capillaire.

Foie: on a l'image d'un foie de stase avec engorgement des veines sous-hépatiques et des capillaires provoquant une forte compression des travées épithéliales et des atrophies étendues du parenchyme avec formation de grosses

nappes sanguines. Les espaces portes sont généralement infiltrés de cellules rondes, sans grande prolifération du conjonctif.

Reins: forte stase des glomérules et des capillaires de la médullaire. Petites hémorragies. Quelques glomérules sont sclérosés. Les vaisseaux situés entre la médullaire et la corticale ne présentent pas de sclérose frappante et de modifications de l'intima. Le tissu de soutien n'est pas notablement augmenté. Les tubuli sont tapissés de cellules épithéliales déjà passablement nécrosées et souvent chargées de gouttelettes de graisse, surtout dans les canaux collecteurs.

Pancréas: le tissu pancréatique présente des modifications cadavériques avancées. Les îlots de Langerhans sont rares. Les canaux excréteurs sont entourés d'un tissu conjonctif très dense, riche en grosses fibres collagènes et souvent infiltré d'amas de cellules rondes. Ici aussi on note une forte stase des vaisseaux. Les artères sont sclérosées, surtout dans la musculaire.

Poumons: on a l'image d'une pneumonie étendue avec des alvéoles souvent bourrées de polynucléaires. Il y a forte stase des vaisseaux sanguins. Les artères sont nettement sclérosées. Le tissu interstitiel est par endroit très nettement sclérosé, formé de grossières fibres collagènes et souvent aussi très infiltré de polynucléaire et de cellules rondes. En plusieurs endroits on trouve des formations adénomateuses.

Thyroïde: les follicules sont petits, ronds, remplis de colloïde prenant l'éosine. Le stroma est nettement augmenté, le conjonctif y est riche en grosses fibres collagènes et souvent infiltré d'amas de cellules rondes. Ici aussi, très forte stase veineuse. Les artères sont sclérosées, surtout dans la musculaire.

Surrénales: montrent une capsule épaissie avec de grosses fibres collagènes et peu de fibroblastes. Le tissu glandulaire est normalement constitué, les capillaires y sont engorgés de sang, les vaisseaux centraux présentent une hyalinisation au niveau de leur tunique musculaire.

Ovaires: le stroma est encore riche en cellules. On reconnaît quelques corpora albicantia et de petits kystes folliculaires tapissés d'un épithélium cubique. Les vaisseaux du hile ont d'épaisses parois musculaires sans hyalinose certaine.

Trompes: ici aussi forte stase veineuse. La muqueuse est pratiquement détruite. La séreuse épaissie, riche en fibres collagènes.

Hypophyse: de structure et de composition normale. Le rapport entre les divers éléments cellulaires semble correct. Pas de sclérose du tissu de soutien.

Ganglions lymphatiques cervicaux: forte hyperplasie du réticulum. Les sinus contiennent en plus de cellules du réticulum de nombreux leucocytes et lymphocytes. Les centres germinatifs sont nombreux, mal délimités, le tissu lymphatique nettement hyperplasié. Il s'agit avant tout d'une réaction inflammatoire chronique qui peut s'expliquer par la gingivite et la pyorrhée alvéolaire.

### Diagnostic anatomopathologique

Sclérodermie: Sclérose et atrophie de la peau du front, des épaules, du cou, des bras, de la vulve et des jambes avec forte pigmentation. Dégénérescence circonscrite et infiltration adipeuse de la musculature. Dilatation et ramollissement du coeur. Fragmentation et dégénérescence brune du myocarde. Sclérose coronaire circonscrite non sténosante. Infiltration adipeuse et hypertrophie de la paroi du ventricule droit. Oblitération presque complète du péricarde. Oblitération des plèvres. Induration rouge et brune et oedème chronique des poumons. Foyers de bronchopneumonies chroniques dans tous les lobes avec légère carnification. Bronchiectasies du sommet du lobe supérieur gauche. Trachéobronchite hémorragiques avec sclérose du conjonctif de la trachée. Hyperplasie des ganglions bronchiaux et paratrachéaux. Stase chronique du foie. Atrophie de stase et lipodose du parenchyme. Oligémie du parenchyme rénal. Induration de stase de la rate. Gastroentérite muqueuse. Colite pigmentée. Fibrose des ovaires. Hyperplasie rouge de la moëlle. Ascite. Cyanose et oedème de la peau des pieds et des mains.

### Epicrise du cas N° 1

Il s'agit d'une patiente de 59 ans souffrant d'une sclérodermie progressive généralisée et d'une grave insuffisance cardiaque droite. L'anamnèse indique plusieurs épisodes de pleurésie. Les modifications sclérodermiques ont été précédées et accompagnées de douleurs rhumatismales et de troubles circulatoires des extrémités. L'insuffisance cardiaque s'est manifestée surtout dans les derniers mois de la maladie et a été la cause immédiate de la mort. L'examen anatomopathologique montre des modifications sclérosantes qui sont le plus frappantes dans la peau. Elles ont histologiquement les caractéristiques d'un stade avancé de la sclérodermie avec induration du derme et atrophie de l'épiderme. Les altérations du myocarde (dégénérescence brune avancée, fragmentation) expliquent sans autre l'apparition d'une insuffisance cardiaque et les phénomènes de stase qui en découlent. Les modifications pulmonaires très étendues ont probablement joué un rôle prépondérant dans l'apparition et le développement de l'insuffisance cardiaque droite. Elles sont certainement aussi en relation avec les pleurésies récidivantes. Jusqu'à quel point les atteintes pulmonaires et cardiaques peuvent être considérées comme d'origine sclérodermique sera discuté plus loin.

## CAS N° 2

Madame B., 28 ans, a été hospitalisée plusieurs fois au Bürgerspital pour une sclérodermie progressive généralisée.

Résumé de l'histoire de malade N° 117/1952  
du premier service de médecine du Bürgerspital (Prof. H. Staub)

Antécédants familiaux sans importance. Antécédants personnels: comme enfant la malade a fait la rubéole et la coqueluche. Il y a 10 ans, elle fait une jaunisse, soignée à la maison; il y a 9 ans une appendicite. Les premiers signes de la sclérodermie apparaissent 5 ans avant le décès. Ils sont précédés de symptômes généraux: fatigue, manque d'entrain au travail. Apparaît ensuite une enflure des chevilles et des mains; puis la peau du visage se modifie, et devient de plus en plus dure. L'état demeure ensuite stationnaire pendant 2 ans. Après quoi la maladie s'aggrave continuellement: augmentation de la fatigue, anoréxie, nausées, enflure des jambes, où la peau devient dure et desquame. Les extrémités deviennent sensibles au froid. Le visage prend l'aspect d'un masque, la peau y ressemble à du parchemin. Les phalanges terminales des doigts deviennent de plus en plus courtes. La mobilité de toutes les articulations est entravée. La marche en devient difficile. Un an avant sa mort, la malade fait un séjour de deux mois à l'hôpital, où l'on pose le diagnostic de sclérodermie généralisée, achylie gastrique, atteinte du parenchyme hépatique, tonsillite chronique. Des examens faits alors notons que le test de Thorn est physiologique, l'oesophage est atonique, l'électrocardiogramme montre un microvoltage. Le métabolisme basal est normal, sédimentation globulaire, 43/82 mm. Quotient albumine/globuline 0,7 pour 7,5 gr% de protéines sériques. Les tests de Takta, Mac Laglan et Hanger sont positifs. La thérapie appliquée (pénicilline, Ephynal, Vi-Synergol, massages) apporte une légère amélioration. La maladie reprend ensuite son cours lent. La patiente revient à l'hôpital un an plus tard, Elle est dans le dernier mois d'une grossesse qui aurait, à son début, eu une influence favorable sur la peau. Un nouveau traitement à l'Ephynal reste sans effet. L'état général de la patiente s'aggrave rapidement. Elle s'affaiblit, menace d'oedème pulmonaire. Une radiographie du thorax laisse supposer une périartérite noueuse des vaisseaux pulmonaires. On doit procéder d'urgence à une césarienne. L'enfant est viable, mais la mère meurt 2 heures après d'oedème pulmonaire.

### Diagnostic clinique:

Sclérodermie avec fibrose pulmonaire, atonie de l'oesophage et de l'estomac.  
Tonsillite chronique. Status post césarienne.

### Résumé du rapport d'autopsie: (S.N. 28/53)

Malade de constitution pycnique, d'aspect vieillot. La peau est dans son ensemble pâle et jaunâtre. Le visage semble de cire, la peau y est parcheminée,

comme tendue sur le squelette; elle ne se laisse pas plisser. Le nez est pincé, les lèvres et les paupières semblent trop petites. Au cou la peau est parcourue de bandes pigmentées, les seins sont assez bien développés, coniques, durs. Au bas-ventre, la peau est atrophique, pigmentée en brun. Les extrémités inférieures sont enflées, recouvertes d'une peau indurée et cireuse avec de grosses taches brunes et d'autres dépigmentées. Aux mains, la peau est enflée et dure. Les phalanges terminales sont très courtes. Les ongles atrophiés. Lorsqu'on coupe la peau pour ouvrir le thorax et l'abdomen, les bords de l'incision s'éloignent immédiatement l'un de l'autre, comme si la peau avait été trop tendue. Le tissu sous-cutané est fibreux. Status abdominal: on trouve un foie agrandi, une rate grosse et molle, un utérus gravidique parvenant encore jusqu'au nombril avec une incision de césarienne fraîchement suturée. Status thoracique: la plèvre droite est oblitérée, à gauche, on trouve des adhérences étendues et un exsudat hémorragique de 500 cm<sup>3</sup>. La cavité du péricarde est oblitérée, mais les adhérences se laissent facilement défaire. Le cœur est légèrement agrandi avec des oreillettes dilatées et des parois ventriculaires un peu épaissies, un endocarde fibreux, des valvules épaisses et une tricuspide vascularisée de très fins capillaires. L'intima des coronaires montre quelques taches jaunes. Les poumons: à droite la plèvre est épaisse et fibreuse. Des deux côtés on trouve avant tout un fort oedème, un tissu pulmonaire induré. La surface de coupe est grisâtre et tachetée sans qu'on puisse reconnaître à l'oeil nu plus de détails. La muqueuse bronchique est hyperémiee, les vaisseaux pulmonaires un peu sclérosés, sans thrombose. Les ganglions hilaires sont enflés, formés d'un tissu homogène sur la surface de coupe. La langue est petite, la muqueuse atrophiee, les amygdales grosses avec quelques cryptes remplies de pus. La luette est indurée, l'oesophage dilaté dans son tiers inférieur, sa paroi plutôt mince, sa muqueuse plissée. L'aorte et les vaisseaux du cou sans particularité. Le foie gros (1870 gr), dur. Sur la surface de coupe le tissu est brun jaunâtre avec des lobules bien visibles et de nombreuses taches jaunes claires grosses comme des petits pois. Vésicule biliaire: s.p. La rate est molle (389 gr) formée d'un tissu bleu sombre où la pulpe et les trabécules sont nettement dessinés. Les reins sont de grosseur moyenne, recouverts d'une capsule adhérente à la surface, qui est finement granulée, d'aspect bigarré, rouge sombre et jaune. La corticale est mince, les glomérules invisibles à l'oeil nu, la médullaire est jaune-rouge, large, les bassins, les uretères et la vessie sans particularité. Le vagin n'est pas sclérosé, l'utérus gros et mou, le myomètre normal. Dans le tube digestif on ne note qu'une légère atrophie de la muqueuse gastrique. Le pancréas est normal, les vaisseaux abdominaux, la musculature squelettique s.p. Le cerveau oedématisé. Les glandes endocrines ne présentent pas de modifications sclérosantes macroscopiques.

### Examen histologique

Peau. à la jambe, les modifications sont surtout localisées dans la cutis. Les fibres collagènes y sont ordonnées irrégulièrement, elles semblent séparées par

une trame fibreuse nouvelle. Pas de modifications inflammatoires. Les fibres élastiques sont souvent morcelées, surtout dans les couches proches du corps papillaire. Celui-ci est oedématié. L'épiderme est complètement intact. L'adventitia des vaisseaux de la peau est par place un peu proliférée. Au cou les fibres collagènes du derme sont plus minces qu'à la jambe. Les fibres du corps papillaire sont beaucoup plus denses. Les fibres élastiques arrivent tout près de l'épiderme. On note de la mélanine dans les parois vasculaires. Sur le dos du pied droit, la peau présente de l'hyperkératose et de l'acanthose. La cutis est très épaisse, le tissu adipeux sous-cutané semble transformé en tissu collagène. Plusieurs artères montrent des parois très épaisses, cependant sans signes inflammatoires. D'autres, très contractées sont entourées de petits infiltrats de cellules rondes. Au Hotchkiss, l'intima est légèrement fuchsinophile.

Coeur: montre une assez forte dégénérescence brune. Les fibres sont minces, régulières. Il n'y a pas de modifications scléreuses de l'interstitium. Les vaisseaux paraissent normaux.

Reins: sont très hyperémiés. Dans la corticale, on trouve des amas de leucocytes, tant dans l'interstitium que dans les canaux. Dans le voisinage de ces foyers les artérioles sont nécrosées, présentant des modifications dysoriques de l'intima et de la média avec parfois une forte prolifération de l'adventitia. Quelques vaisseaux plus gros sont oblitérés par ces modifications. Les glomérules correspondant sont parfois oblitérés ou fibrosés. Les artères de calibre moyen sont également atteintes, donnant des images de panartérite noueuse. On trouve des dégénérescences graisseuses dans les épithéliums et dans les vaisseaux.

Surrénales: les artères de la capsule sont atteintes de périartérite avec destruction hyaline et fibrinoïde de la média et formations granulomateuses dans l'adventitia en plus d'une forte infiltration leucocytaire, assez riche en éosinophiles. Le tissu glandulaire semble normalement constitué.

Foie: présente des dégénérescences graisseuses en plages où l'on voit des masses cristallisées à très forte double réfraction. Les espaces portes ne sont pas infiltrés. Les artères sans modifications.

Thyroïde: est normalement constituée. Les vaisseaux et l'interstitium sans modification.

La moëlle osseuse. (fémur) hyperplasique avec une forte hématopoïèse.

Poumons: on trouve un fort oedème inflammatoire avec des hémorragies et des dépôts de fibrine. La fibrine se trouve parfois en bordure des petits vaisseaux, et curieusement ordonnée en grosses formations en lamelles. Ici et là, les petits

vaisseaux présentent des dégénérescences fibrinoides comme dans les reins. Les artères moyennes sont intactes. Le tissu interstitiel et interlobaire est un peu épaissi, surtout là où les vaisseaux sont atteints. Il y a par places des foyers pneumoniques riches en leucocytes et, dans le lobe inférieur droit on a l'image d'une pneumonie chronique interstitielle avec bronchiectasies. L'interstitium est bourré de cellules inflammatoires. On trouve des bronches où l'épithélium cylindrique tend à se métaplasier en épithélium pavimenteux.

Glande mammaire: présente des signes nets de sécrétions sans aucune autre modification.

Aorte abdominale: montre de gros foyers d'arthéromatose.

Oesophage: a une muqueuse intacte; les couches sous-muqueuses sont un peu enflées. Quelques artérioles présentent un début d'homogénéisation de la média.

Estomac: légère gastrite chronique. Pas de modifications vasculaires.

Grêle: pas de modifications vasculaires.

Côlon: la muqueuse est macérée, la sous-muqueuse et la séreuse ne sont pas modifiées. Les vaisseaux normaux.

Langue: à l'histologie la muqueuse et la musculature sont normales, il y a des infiltrations inflammatoires sous-épithéliales.

Les ganglions lymphatiques: présentent une forte desquamation sinusale, les artérioles sont parfaitement bien conservées.

Muscles: le quadriceps et le psoas ne montrent pas de dégénérescence.

Pancréas: les îlots de Langerhans et le tissu glandulaire sont normaux, pas de sclérose.

### Diagnostic anatomo-pathologique

Sclérodermie généralisée: sclérose avancée du cou, des mains, des bras, des pieds, avec pigmentation de la peau du cou et des jambes. Atrophie de la pulpe des doigts. Atrophie des ongles des mains. Panartérite noueuse, avec localisation principale dans les reins, les capsules surrénales, les poumons. Bronchiectasies et pneumonie chronique du lobe inférieur droit. Oedème pulmonaire chronique. Oedème des fentes aryépiglottiques, et de la muqueuse du pharynx. Tonsillite chronique. Status post césarienne. Hypertrophie cardiaque. Dilatation chronique et hypertrophie du coeur droit. Traces d'ancienne endocardite de la

tricuspide. Péricardite débutante. Fort oedème du myocarde. Légère lipéidose des coronaires. Léger oedème cérébral. Adhérences des poumons. Oblitération de la plèvre droite. Hyperplasie des ganglions lymphatiques, des hiles et de la bifurcation. Hyperplasie de la rate. Stase rénale chronique. Stase hépatique chronique avec de nombreux foyers de dégénérescence graisseuse et léger remaniement du parenchyme. Gastrite atrophiante. Hyperplasie de la moelle du fémur.

### Epicrise du cas N° 2

Chez une patiente de 28 ans se développe progressivement au cours de cinq années une sclérodémie généralisée précédée et accompagnée de quelques symptômes généraux assez discrets: fatigue anormale, anoréxié, nausées. Les examens de laboratoire courants ne montrent que peu de chose: test de Thorn normal, déplacement du quotient albumine/globuline en faveur de ces dernières, tests fonctionnels hépatiques positifs, éventuellement en relation avec une ancienne hépatite. Le cours de la maladie est peu influencé par un traitement intensif à la pénicilline et à la vitamine E, et s'aggrave très rapidement dans le dernier mois d'une grossesse, où apparaît une panarthritis noueuse qui mène rapidement à la mort. Nous reprendrons ci-dessous la question des relations de ces deux affections.

## COMPARAISONS DES MODIFICATIONS OBSERVEES DANS LES DEUX CAS AVEC LES DONNEES TROUVEES DANS LA LITTERATURE

**Peau:** les modifications que nous avons trouvées sont comparables à celles décrites dans les traités <sup>1)</sup>. Elles se résument dans le cas N° 1. En une forte induration du derme avec prolifération de grosses fibres collagènes sans signes d'inflammation et sans modifications typiques des artères. L'atrophie épidermique est certainement secondaire à la sclérose du derme, dont les capillaires sont très rares. Le cas N° 2 montre un stade moins avancé, où l'épithélium est encore bien conservé, mais où le derme présente déjà une nette densification des fibres collagènes. En gros l'histologie des lésions cutanées est relativement pauvre en modifications pathognomoniques.

**Muscles:** ils ne présentent dans les deux cas décrits aucune modification typique de la sclérodémie. Il n'y a pas non plus de signes de myosite. Pour certains auteurs (FREUDENTHAL <sup>8)</sup>) la myosite fait partie des symptômes de la sclérodémie. D'autres nient cette corrélation. STOKES et al., <sup>9)</sup> ne voient pas

d'inflammation dans le muscle sclérodermique, où les signes de dégénérescence des fibres musculaires ne seraient que la conséquence de la sclérose du tissu de soutien.

Poumons: DOSTROWSKY 10) en particulier a fait l'étude des modifications pulmonaires dans la sclérodermie. Elles seraient assez caractéristiques consistant en une augmentation du conjonctif puis en l'apparition de kystes d'où le nom de pneumosclérose cystique proposé par l'auteur. GETZOWA 11) décrit une forme compacte de la pneumosclérose. WEISS et all. 3) notent que souvent l'image se complique de bronchopneumonies chroniques, ce qui rend la distinction d'avec une pneumonie chronique carnifiante très délicate. Ceci est frappant dans le cas N° 1. La prolifération conjonctive et la structure du tissu sont cependant telles, que l'on peut se demander, si la sclérose n'est pas primaire et les pneumonies, les bronchiectasies et les formations d'adénomes secondaires. Les épisodes de pleurésies qui réapparaissent au cours de la maladie pourraient aussi n'être que le signe clinique d'une sclérose se développant dans les plèvres, comme l'admettent entre autres ROSSIER et HEGGLIN 12). Dans notre premier cas, l'atteinte du conjonctif serait ainsi localisée surtout à la peau et aux poumons. Les symptômes cardiovasculaires s'expliqueraient facilement par surcharge chronique du coeur droit, surcharge qu'un myocarde dégénéré ne peut compenser longtemps. Dans le deuxième cas ce sont surtout les lésions de pneumonie récente et chronique qui prédominent. En plus on trouve des modifications des petits vaisseaux donnant une image de périartérite. La sclérose du conjonctif est insignifiante.

Coeur: WEISS et all. 3) ont étudié le coeur sclérodermique dans plusieurs cas. Cliniquement on retrouve les signes classiques d'insuffisance. Ces auteurs pensent que les lésions anatomiques qu'ils ont pu démontrer dans deux cas autopsiés sont caractéristiques du coeur sclérodermique. On observe des foyers de prolifération conjonctive sans réaction inflammatoire notable. Ces plages contiennent au début de nombreux fibroblastes, des fibres collagènes et sont très riches en capillaires, parfois aussi en cellules graisseuses. Les fibres musculaires dégénèrent secondairement. Dans les stades avancés, ces modifications ont une grande analogie avec celles des cicatrices de myocardite et d'infarctus. Le fait qu'elles ne sont pas obligatoirement périvasculaires et qu'elles ne contiennent pas d'hémosidérine permettrait de les différencier. GOETZ 6) distingue a) une forme en foyer, b) une forme diffuse, où toute l'épaisseur du myocarde est sclérosée, c) une forme où l'on trouve encore des fibres musculaires prises dans un tissu de soutien proliféré et très riche en capillaires. STOKES et all. 9) pensent que ce troisième stade n'est qu'une forme de passage entre le premier et le deuxième.

Dans nos cas, nous ne retrouvons pas de lésions cardiaques certainement scléro-dermiques. La péricardite que nos deux cas présentent semble assez fréquente dans le stade terminal de la sclérodermie (ROSSIER et HEGGLIN <sup>12</sup>). LEWIN et HELLER <sup>13</sup>) en comptent 8 cas sur 29. BEVANS <sup>2</sup>) la note dans un cas autopsié. Ces péricardites seraient souvent d'origine urémique. Dans nos cas, et surtout dans le premier qui montre un épaississement fibreux du péricarde, on n'a ni cliniquement ni anatomiquement de signes d'urémie.

Foie: peu de renseignements dans la littérature. MASUGI et YÄ SHU <sup>4</sup>) y ont trouvé des lésions artérielles, qu'ils estiment spécifiques de la sclérodermie et qui seront discutées plus loin. HERVIER et BONDUELLE <sup>14</sup>) ont vu un cas avec des calcifications du foie et de la rate. Le premier de nos cas montre un foie de stase. Le second présente de curieuses dégénérescences graisseuses, qu'on ne peut guère interpréter dans le cadre des manifestations sclérodermiques.

Reins: le conjonctif peut être sclérosé. MASUGI et YÄ SHU <sup>4</sup>) retrouvent ici aussi des lésions vasculaires typiques. ROSSIER et HEGGLIN <sup>12</sup>) ont vu deux cas présentant des modifications d'endartérite, ou de dégénérescences fibrinoïdes des petites artères rénales. Notre premier cas ne montre rien de semblable, le second a des lésions typiques de panartérite noueuse des petits vaisseaux rénaux.

Glandes à sécrétion interne: elles seraient souvent atteintes par la sclérose généralisée du conjonctif, ce qui n'est pas frappant dans nos deux cas.

Moelle osseuse: on observerait parfois une aplasie de la moelle osseuse (SPUEHLER et MORANDI <sup>15</sup>). Dans nos cas, au contraire, la moelle du fémur est hyperplasique avec une hématopoèse active, ce qui pourrait n'être qu'une conséquence de la sclérose pulmonaire et de l'insuffisance respiratoire.

Nerfs: une sclérose du tissu de soutien est connue. Nous ne l'avons pas observée.

Cerveau: pas de données dans la littérature. Les modifications observées dans nos deux cas sont avant tout de la stase et de l'oedème.

Muqueuses: les modifications se localisent surtout à la sous-muqueuse. Elles sont l'analogue de ce qui se passe dans la peau. Le cas N° 1 présente une sclérose de la sous-muqueuse de la trachée. Les troubles dysphagiques fréquents ne correspondent pas toujours à une modification anatomique de la muqueuse oesophagienne, comme nous l'avons vu aussi dans le deuxième cas.

Système osseux: peut également présenter une sclérose.

Sclérodermie et concrétions calcaires dans le derme: on connaît sous le nom de syndrome de Thieberge-Weissenbach une forme spéciale

de la sclérodermie caractérisée par la formation de dépôts calcaires dans le derme, surtout aux endroits exposés à une pression. Des contrôles du métabolisme du calcium aboutissent à des résultats inconstants (BAUER et al. 16), PAGGI 17)). Certains auteurs ont voulu conclure à une origine parathyroïdienne de la sclérodermie. A l'appui de cette hypothèse LERICHE 18) avance les bons résultats qu'il a obtenus par la parathyroïdectomie dans plusieurs cas. BYRON et MICHALOSER 19) ne peuvent pas confirmer ces résultats.

## SCLERODERMIE ET SYSTEME VASCULAIRE

Les lésions artérielles observées dans plusieurs cas de sclérodermie par divers auteurs sont certainement celles qui offrent le plus de matière à discussion, surtout par ce qu'elles sont plus ou moins communes à plusieurs des maladies dites "du collagène". MASUGI et YÄ SHU 4) ont étudié histologiquement et en détail un cas de sclérodermie, où ils ont trouvé des lésions vasculaires qu'ils estiment spécifiques de la maladie. Elles seraient primaires et détermineraient l'apparition des autres symptômes. L'image histologique serait surtout caractéristique dans les débuts de la maladie pour évoluer ensuite vers une sclérose de la paroi vasculaire, difficile à différencier des autres formes de sclérose. L'atteinte décrite par Masugi s'apparente à la sclérose maligne et à la maladie de Bürger. Elle débute par une exsudation fibrinoïde dans l'intima suivie d'infiltration cellulaire et d'organisation productive par la suite. Dans la sclérodermie ce sont pour les reins, les artères de moyen calibre qui seraient atteintes, contrairement à la sclérose maligne qui serait localisée surtout dans les artérioles. Les artères des différents organes peuvent aussi être frappées, surtout celles de la peau. La formation de thromboses est extrêmement rare, contrairement à ce qui arrive dans la maladie de Bürger. MASUGI et YÄ SHU 4) sont portés à interpréter la sclérodermie comme une "pathergie" au sens que Rössle donne à ce terme. On devrait ranger cette maladie dans le cadre de ce que Rössle appelle le "rheumatischer Formenkreis", avec le rhumatisme, l'erythématode disséminé, la péri-artérite noueuse. KLEMPERER 7), BAEHR et POLLACK 20), qui rangent ces mêmes affections sous le terme générique de maladie du collagène, se défendent de vouloir les mettre dans un même groupe pathogénétique. Si la localisation anatomique des lésions apparente ces maladies et si cliniquement il y a quelques points communs, chacune d'elles demeurerait caractérisée par trop de symptômes différentiels pour qu'on soit autorisé à n'en faire qu'une seule affection. Le deuxième de nos cas soulève de nouveau la question. Anatomiquement on y trouve d'une part une sclérose caractérisée, d'autre part des lésions nettes de panartérite

noueuse. Cliniquement le développement de la sclérodermie est typique, progressant lentement jusque peu avant le décès, moment où une aggravation rapide se manifeste avec une diminution soudaine de l'état général, aggravation qui correspond évidemment à l'apparition aiguë des lésions vasculaires. On pourrait admettre qu'il s'agit de deux affections différentes, se développant simultanément chez la même patiente. Il semble cependant plus satisfaisant de considérer l'une et l'autre de ces atteintes localisées au système conjonctif comme subordonnées à un même processus pathogénétique, mais se développant chez une malade, dont la capacité de réaction ou d'adaptation s'est modifiée à un moment donné, en l'occurrence au cours d'une grossesse. D'autres cas présentant des lésions d'artérite en relation avec une sclérodermie ont été décrits, entre autres par ROSSIER et HEGGLIN <sup>12)</sup>, qui se demandent jusqu'à quel point un traitement à la cortisone a pu jouer un rôle favorisant. SPUEHLER et MORANDI <sup>15)</sup> ont eu l'occasion d'étudier une combinaison de la sclérodermie avec lésions artérielles, endocardite de Libman Sacks, et signes de dermatomyosite. Si l'on tient compte de ces diverses observations, il semble que les propositions de Selye offrent actuellement, du fait même de leur souplesse, la meilleure explication des maladies du collagène et aussi la meilleure hypothèse de travail pour les analyser plus avant.

## CONCLUSIONS

Pour autant que l'examen des cas rapportés et les données de la littérature nous y autorisent, nous arrivons aux conclusions suivantes:

- 1) La sclérodermie se traduit anatomopathologiquement par une atteinte plus ou moins généralisée du tissu conjonctif, pouvant s'étendre de façon plus ou moins marquée au système vasculaire.
- 2) La maladie est localisée avant tout à la peau dont les modifications caractérisent l'aspect clinique de l'affection.
- 3) Les autres organes ou systèmes sont moins constamment atteints. Les différences de répartition dans les divers cas sont inexplicables si non par une prédisposition organique. L'atteinte du stroma des viscères est primaire et détermine secondairement des troubles organiques qui se manifestent de façon fort variée et non spécifique de la sclérodermie.
- 4) Les lésions histologiques observées au niveau du conjonctif sont d'une morphologie très pauvre, du moins lorsqu'on utilise les méthodes de coloration courantes. On ne peut en gros que constater une prolifération et une densification

du tissu conjonctif. Cette modification tissulaire ne présente pas un caractère inflammatoire. On ne peut pas histologiquement prouver qu'elle soit de nature allergique. Les modifications vasculaires, elles, sont nettement du type "artérite" et semblent pouvoir prendre un cours foudroyant (comme dans le deuxième de nos cas) ou plus ou moins chronique et conduire à une forme d'artériosclérose (MASUGI) difficile à différencier des scléroses d'autres origines.

- 5) Peut-être que des examens plus spécialisés (histochimiques etc.) des lésions sclérodermiques permettront d'analyser de plus près le processus de cette maladie. Il semble peu probable que l'anatomo- et l'histopathologie à elles seules puissent donner une réponse satisfaisante aux questions encore non résolues dans les affections localisées au collagène.

## RESUME

Après avoir rappelé ce que l'on entend cliniquement sous le nom de sclérodermie progressive généralisée, on décrit plus exactement deux cas qui ont pu être autopsiés. Le premier cas, une femme de 59 ans, présente des lésions cutanées typiques et une atteinte pulmonaire étendue dont il est difficile de dire si elle est primairement sclérodermique ou pneumonique. La mort est due à une insuffisance cardiaque droite. Le second cas, une malade de 28 ans, meurt cinq ans après les premiers signes de sclérodermie. La mort survient au dernier mois d'une grossesse et est due à une panartérite noueuse qui se développe de façon aiguë, frappant surtout les vaisseaux des reins, des surrénales et des poumons. On compare ensuite le résultat de l'examen histologique de ces deux cas avec les données trouvées dans la littérature. On s'attache plus particulièrement à interpréter les lésions artérielles souvent observées dans la sclérodermie et qui présentent des analogies avec celles que l'on voit dans les autres affections du groupe des maladies dites du collagène (érythématodes disséminé aigu, périartérite noueuse, dermatomyosite).

## LITTERATURE

1. Ehrmann et Brünauer: Handbuch der Haut- und Geschlechtskr. Springer-Verlag 1931. Bd. VIII/2, page 785.
2. Bevans: Am. J. of Path. 21/25/1945.
3. Weiss, Stead, Warren, Bailey: Arch. of int. med. 71/749/1943.
4. Masugi et Yä Shu: Virchows Archiv 302/39/1935.
5. Wuetherle-Caspe: J. of med. Sc. New Jersey 44/256/1947.
6. Goetz: cit Am. J. of med. Sc. 216/458/48.
7. Klemperer: J. A. M. A. 119/331/1942.
8. Freudenthal: Brit. J. of Derm a. Syph. 52/280/1948.
9. Stokes, Beerman, Ingraham: Am. J. of med. Sc. 216/458/1948.
10. Dostrowsky: Arch. of Derm. and Syph. 55/1/1947.
11. Getzowa: cit Am. J. of med. Sc. 216/458/1948.
12. Rossier et Hegglin: Schwe. med. Wschr. 84/1161/1954.
13. Lewin et Heller: cit Am. J. of med. Sc. 216/458/1948.
14. Hervier et Bonduelle: Presse méd 1947/369.
15. Spühler et Morandi: Helv. med. acta 16/147/1949.
16. Bauer et all: cit. Am. J. of med. Sc. 216/458/1948.
17. Paggi: do.
18. Leriche: Bull. soç. franç. derm. 1931/1265 et do 1935/805.
19. Byron et Michaloser: cit. Am. J. of med. Sc. 216/458/1948.
20. Baehr et Pollack: J. A. M. A. 134/1169/1947.





